

München, 1960.

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN GESTEIGERTER  
ERYTHROPOESE UND DEM EISENSTOFFWECHSEL  
MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG  
DER EISENBINDUNGSKAPAZITÄT

von

LUTZ-FRIEDRICH JANI







Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses  
München - Schwabing

Chefarzt: Professor Dr. med. A. S T O E R M E R

---

Zusammenhänge zwischen gesteigerter Erythropoese und dem  
Eisenstoffwechsel, mit besonderer Berücksichtigung  
der Eisenbindungskapazität

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von  
Lutz-Friedrich J a n i  
aus Dresden

München 1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Prof. Dr. med. A. Störmer

Correferent: Prof. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 1960



## Inhaltsverzeichnis

|                                                 |       |    |
|-------------------------------------------------|-------|----|
| A. Einleitung                                   | Seite | 3  |
| B. Literatur                                    | "     | 5  |
| C. Material und Methodik                        | "     | 9  |
| D. Untersuchungen und Ergebnisse                | "     | 14 |
| E. Diskussion und Besprechung<br>der Ergebnisse | "     | 24 |
| F. Zusammenfassung                              | "     | 31 |
| G. Literatur - Verzeichnis                      | "     | 33 |
| Lebenslauf                                      | "     | 35 |



## A. Einleitung

Seitdem Heilmeyer und Plötner im Jahre 1937 eine geeignete Untersuchungsmethode zur Erfassung kleinster Eisenmengen im venösen Blut ausgearbeitet hatten, nahm die Erforschung des Eisenstoffwechsels einen erheblichen Aufschwung.

Bedenkt man, daß bei einem Gesamtbestand von 5,85 g Eisen im menschlichen Körper das Haemoglobin mit 3,25 g - das sind 55,5 % - den Hauptanteil des Eisens für sich in Anspruch nimmt, so scheint die Frage von Interesse zu sein, ob bei gesteigerter Erythropoese besondere Einflüsse auf den Eisenstoffwechsel bestehen.

Auf Anregung von Herrn Dr. med. E. Kautzsch, dem Oberarzt der medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München - Schwabing, habe ich mir deshalb die Aufgabe gestellt, den Einfluß der sekundären oder auch symptomatischen Polyglobulie auf den Eisenstoffwechsel zu untersuchen, wobei in besonderem Maße die Gesamteisenbindungskapazität ( GBK ) des Serums und die Frage interessierte, wie weit die Wasserstoffionenkonzentration des venösen Blutes die Eisenbindung im Serum beeinflußt.

Die gesteigerte Erythropoese stellte bei allen untersuchten Patienten nur ein Symptom dar. Es wird daher in dieser Arbeit der Ausdruck "symptomatische Polyglobulie" in Anwendung gebracht, um eine klare Abgrenzung gegenüber der "Polycythaemia vera" zu schaffen.

Eine differenzierte Aetiologie der einzelnen Fälle war dabei zunächst von zweitrangigem Interesse; die in dieser Arbeit

beigefügten Tabellen zeigen dementsprechend, daß die Höhe der symptomatischen Polyglobulie keinerlei Beziehungen zu den einzelnen Krankheitsgruppen aufweist.

Zur Untersuchung gelangten nur Patienten, deren Erythrocytengehalt 5 Millionen pro cmm und mehr betrug. Es wurden bei der Auswahl bewußt Erythrocytenzahlen mit einbezogen, die noch als Grenzwerte des Normalen aufzufassen waren, da gerade der Uebergang zum absolut Pathologischen Erkenntnisse funktionseller Art erwarten ließ.

Die zahlreichen Veröffentlichungen über den Eisenstoff - wechsel sollen hier nur soweit eine Berücksichtigung finden, als sie einen Ueberblick über die vorherrschende Lehrmeinung vermitteln. Eine besondere Beachtung erfuhr dabei die Bedeutung der Gesamteisenbindungskapazität.

Das Eisen wird im Dünndarm als Ferro-Ion resorbiert und in der Mucosa der Darmschleimhaut abgelagert (Granick 1946). Es bildet unter gleichzeitiger Oxydation in die dreiwertige Form mit einem Eiweißkörper, dem Apoferritin, einen ungiftigen Eisenproteinkomplex, das sog. F e r r i t i n. Dieses Ferritin ist eine leicht mobilisierbare Depotform des Organismus.

Der Abtransport des Eisens erfolgt abermals durch einen Eiweißkörper, das sog. T r a n s f e r r i n oder S i d e - r o p h i l i n, ein grobdisperses Globulin, das mit der Geschwindigkeit der  $\beta_1$ -Fraktion im Elektrophoresefeld wandert (Cohn 1947). Ungebundenes Eisen kann sich im Serum nicht halten; die  $\beta_1$ -Globuline wirken als das einzige Trägerglobulin (Wuhrmann, Jasinski 1953). Die Serumeisenwerte liegen dabei zwischen 90 und 120%.

Ueber die Pfortader gelangt das Eisen in die Leber (Moore u. Mitarbeiter 1953). Dieses Organ stellt die zentrale Schalt- und Auffangstelle dar; nur Eisen, das die Leber passiert hat, wird vom Organismus verwendet. In der Leber wird das Eisen wiederum als Ferritin, bei großem Angebot auch als Haemosiderin abgelagert.

Auf seinem Trägerglobulin 'Transferrin' gelangt das Eisen

zur jeweiligen Bedarfstelle. Dieser Eiweißkörper, der zur Erforschung des Eisenstoffwechsels von bedeutender Wichtigkeit ist, trägt mengenmäßig gesehen 3-4 mg Eisen, damit aber nicht ganz 1% des Gesamtbestandes.

Die Regulation des Eisenstoffwechsels dürfte in erster Linie durch das pH der Gewebe, also durch das chemische Kleinklima der Zelle erfolgen. Bei Untersuchungen "in vitro" wurde nachgewiesen, daß der Eisenproteinkomplex bei einem pH von 7.2 und mehr am stabilsten ist, während bei einem pH von 4 eine vollkommene Dissoziation von seinem Eiweißträger stattfindet (Laurell).

Eine weitere Regulation erfolgt durch nervale und endokrine Faktoren. Diese Annahme wird vor allem durch die Tag- und Nachtschwankungen des Serumeisenspiegels mit dem Höhepunkt am Morgen und dem Tiefpunkt am Abend deutlich. In der Nacht erfolgt wieder ein Anstieg der Eisenwerte (Hemmeler 1944; Paterson, Marrack, Wiggins 1952).

Bei gestörter Erythropoese (apl. Anaemie, unbehandelte perniziöse Anaemie und unbehandelte Eisenmangelanaemie) wurden diese Schwankungen nicht beobachtet; weniger ausgesprochen waren sie bei gesteigerter Erythropoese (Paterson, Marrack, Wiggins 1953).

Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß im Serum des gesunden Menschen stets sehr viel mehr eisenbindendes Protein zirkuliert, als dem Bedarf entspricht. Dabei beträgt die Gesamteisenbindungskapazität (GBK) des Serums im Durchschnitt 315%. Da unter physiologischen Verhältnissen die Eisenbindungskapazität des Trägerglobulins nur zu 1/3 ausgenutzt wird - die Werte des Serumeisens liegen bekanntlich zwischen 90 und 120%

ergibt sich eine latente Eisenbindungskapazität (LBK) von ca. 200% .

Wichtig für die Frage der Resorption und Speicherung ist das Verhältnis von manifest gebundenem Eisen - also dem Serumeisen - zu solchem, das noch gebunden werden kann. Hoher Serumeisenspiegel und geringe LBK gehen mit einer Tendenz zu vermehrter Speicherung und Verminderung der Resorption einher, während niedriger Serumeisenspiegel mit hoher LBK die Eisenresorption aus dem Darm und die Mobilisation der Eisendepots begünstigen (Laurell 1947).

Bei den verschiedenen Krankheitsbildern, die auf ihre GBK untersucht wurden, imponiert die deutliche Erhöhung bei akuten und chronischen Blutungsanaemien (Rechenberger 1956). Es kann hier von einem 'Eisenhunger' gesprochen werden. Eine Abnahme der GBK wird bei der Lebercirrhose und der Haemochromatose beobachtet (Rechenberger). In beiden Fällen ist das Präerglobulin infolge mangelnder Proteinsynthese reduziert. Während sich bei der Lebercirrhose zugleich ein herabgesetzter Serumeisenspiegel findet, wird bei der Haemochromatose die verminderte GBK praktisch zu 100% ausgenutzt. Ebenfalls infolge mangelnder Proteinsynthese ist eine deutliche Abnahme der GBK im Alter zu beobachten (Rechenberger 1955).

Etwa 80 % des Umsatzes, der den Kreislauf Leber-Bedarfstelle-Milz-Leber durchläuft, geht beim Eisen zu Lasten der Erythropoese und der Erythrocytenmauserung. Rein theoretisch könnte sich dieser Eisenumsatz von selbst erhalten, ohne das Eisen zugeführt werden müßte. Ueberwiegt der Zerfall über die

Neubildung, so kommt es zum Anstieg des Serumeisens, der so lange anhält, bis der Neuaufbau im Knochenmark den Zellzerfall überwiegt (Heilmeyer und Plötner 1937). Da das Eisenbindungsvermögen des Serums bei haemolytischen Zuständen leicht herabgesetzt ist, kann bei Erhöhung des Serumeisens durch Blutzerfall u.U. die Sättigungsgrenze überschritten werden (Laurell 1947). Eine Kombination von gesteigerter Haemolyse mit Unterfunktion des Knochenmarks liegt bei der perniziösen Anaemie vor, infolgedessen liegt der Serumeisengehalt hoch, die GBK ist ähnlich wie bei der haemolytischen Anaemie erniedrigt, so daß die Serumeisenkonzentration nahe der Sättigungsgrenze liegt oder diese erreicht.

Bei der Polycythaemia vera und der symptomatischen Polyglobulie, soweit diese nicht durch Aderlässe behandelt worden sind, soll der Serumeisenspiegel im Durchschnitt leicht erhöht sein (Lawrence, Elmlinger und Fulton 1952).

Nach dieser Ansicht müßte also der Serumeisenumsatz entsprechend der gesteigerten Erythropoese beschleunigt sein, was bereits von Lawrence bestätigt wurde. Bei erhöhtem Serumeisenspiegel und beschleunigtem Serumeisenumsatz müßte aber die Sättigungsgrenze in etwa erreicht und die LBK entsprechend erniedrigt sein. Diese theoretische Annahme wurde jedoch bislang noch nicht durch Untersuchungen belegt, weshalb in der vorliegenden Arbeit besonders auf diesen Fragenkomplex eingegangen werden soll.

## C. Material und Methodik

### a) Material:

Zur Untersuchung gelangten 50 Patienten im Alter von 18 bis 81 Jahren, deren Erythrocytengehalt pro cmm zwischen 5.0 und 6.58 Millionen schwankte. 42 Patienten waren männlichen, 8 Patienten weiblichen Geschlechts. Folgende Diagnosen wurden gestellt :

Gruppe 1 : 14 Patienten mit einem ausgesprochenen Lungenleiden (Asthma bronchiale, Emphysem, Pneumonie).

Gruppe 2 : 11 Patienten mit einem Herzleiden (Mitralvitium, Herzinsuffizienz infolge einer Arteriosklerose).

Gruppe 3 : 4 Patienten mit einem angiospastischen Insult.

Gruppe 4 : 2 Patienten mit einer Magen - Darmblutung.

Gruppe 5 : 3 Patienten mit einer vegetativen Dystonie.

Gruppe 6 : 2 Patienten mit einer Meningitis.

Gruppe 7 : 1 Patient mit einer Haemochromatose.

Gruppe 8 : 1 Patient mit einer Commotio cerebri.

Weitere 6 Kranke boten Mischformen aus den o.a. Gruppen und zwar 5 Patienten eine Kombination der Gruppen 1 und 2 und 1 Patient eine solche von 1 , 2 und 3.

Schließlich zeigten 6 Kranke Mischformen aus einer der o.a. Gruppen in Verbindung mit einem Leberleiden (Gruppe 9).

So boten 2 Patienten eine Kombination der Gruppen 1 und 9 ,  
1 Patient eine Kombination der Gruppen 2 und 9 ,  
1 Patient " " " " 4 und 9 ,  
1 Patient " " " " 1, 2 und 9 ,  
und 1 Patient " " " " 2, 4 und 9.

## b) Methodik:

### 1) Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des venösen Blutes.

Die Gewinnung und Behandlung des venösen Blutes zur ph-Messung erfolgte im wesentlichen nach Angaben von M. Schwab. Um die Gerinnungsfähigkeit des Blutes für eine gewisse Zeit auszuschalten, werden die Spritzen mit Heparin vorbehandelt, wobei es vor allem erforderlich ist, die Innenseite des Glaszylinders zu benetzen. Beim luftblasenfreien Ausspritzen verbleibt ein Heparinrest von 0.1 bis 0.15 ml im Spritzenansatz, der ausreicht, um das aufgezogene Blut ca. 15 Minuten lang ungerinnbar zu machen. Die gefüllte Spritze wird mit einem Stöpsel versehen und in Eiswasser gelegt, wodurch eine noch bessere Gerinnungsverzögerung erreicht wird (ca. 1 Stunde).

Die Messung des venösen Blutes erfolgte mit dem ph-Meter und der Blutglaselektrode der Fa. Püsl München.

Das sehr empfindliche Gerät erfordert zunächst eine exakte Eichung. Dabei wird das ph-Meter so lange auf Marke 7 der Skala einreguliert, bis keine Zeigerverschiebungen mehr auftreten; das ist meist nach 20 Minuten der Fall. Nun wird in die Glaselektrode, die vorher mit aqua dest. ausgespült und mit trockener Luft durchgeblasen wurde, der Eichpuffer ph= 6.98 eingefüllt und mittels des ph-Korrektors der Zeiger auf die Marke 7 der Skala eingestellt. Zugleich ist darauf zu achten, daß der Temperaturregler auf 37° Celsius steht. Alle Messungen werden bei Körpertemperatur durchgeführt; ein Temperaturmantel, der die Glaselektrode umgibt und mit einem Flüssigkeitsthermostat verbunden ist, sorgt für eine gleichbleibende Temperatur. Um das Steilheitspotential festzulegen, wird in die Glaselek-

trode die Pufferlösung  $\text{ph} = 2.0$  eingefüllt und der Zeiger durch den entsprechenden Knopf auf die Marke 2.0 eingestellt. Das Steilheitspotential wird nur alle acht Tage neu einreguliert, während die  $\text{ph}$ -Korrektur jeden Tag erfolgen muß. Nach der genauen Eineichung kann mit der Messung begonnen werden. Das Blut wird in die Glaselektrode eingefüllt und muß dort so lange verweilen, bis es die Temperatur von  $37^{\circ}$  Celsius angenommen hat; dieser Fall tritt ein, wenn der Zeiger des  $\text{ph}$ -Meter zur Ruhe gekommen ist.

## 2) Bestimmung des Serumeisens und der Gesamteisenbindungs- kapazität.

Die Bestimmung des Serumeisens erfolgte nach der bekannten Methode von Heilmeyer und Plötner und der Modifikation nach Tepe für das Elko-Photometer der Fa. Zeiss. Die Beschreibung soll im Rahmen der GBK geschehen, weil die Bestimmung der letzteren zwar zunächst nach der Methode von Laurell und der Modifikation durch Brendstrup durchgeführt wurde, im weiteren Verlauf jedoch entsprechend den Angaben von Heilmeyer und Plötner verfahren wurde.

### Reagenzien:

- 1) 167 mg%ige Natriumthiosulfatlösung.
- 2) Ferroammoniumsulfat-Standardlösung (700 mg Mohr'sches Salz + 1 ml konz.  $\text{HCl}$ /1000 ml aqua dest.).
- 3) 6%ige Ascorbinsäurelösung,
- 4) 2%ige o-Phenantrolinsäurelösung in 10%igem Alkohol.
- 5) Hydrochinon, reinst.
- 6) Neutralisationspuffergemisch (Eisessig und Ammoniak).
- 7) 6n  $\text{HCl}$ .
- 8) 3m Trichloressigsäure.

Die genaue Zusammensetzung der Lösungen siehe unter "Photometrische Analysen mit dem Photometer ELKO".

#### Arbeitsweise:

Zu 1 ml Serum werden 0.075 ml Fe-Askorbinsäurelösung (2 und 3 zu gleichen Teilen) gegeben. Nach 5 Minuten erfolgt der Zusatz von 0.025 ml o-Phenantrolin (4) und 0.9 ml  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1). Dieses Gemisch läßt man eine Stunde im Kühlschrank stehen. Letztere Maßnahme stellt zwar kein Reaktionsoptimum dar, ist aber erforderlich, da bei Zimmertemperatur Niederschläge im Serum zu beobachten sind, die ein genaues Ablesen am Photometer unmöglich machen. Der Sinn dieser Reaktionen ist folgender:

Es wird Eisen zugegeben, das zu einem Teil von dem noch eisenfreien (latenten) Siderophilin gebunden wird, während der andere Teil, also das nicht vom Eiweiß gebundene Eisen durch o-Phenantrolin und Na-thiosulfat entfernt wird.

Die weiteren Reaktionen dienen der Bestimmung des nunmehr gebundenen Eisens, sie laufen also parallel mit der Serumeisenbestimmung.

Dabei werden für die Bestimmung der GBK dem Gemisch 4 ml aqua bidest. , für die Serumeisenbestimmung zu 4 ml Nativserum nur 2 ml aqua bidest. zugesetzt. Zur Enteiweißung werden 2 ml 6n HCl zum Gemisch gegeben, das sodann 10 Minuten im Kühlschrank stehen soll. Schließlich werden 2 ml 3m Trichloressigsäure zugeführt und nach gutem Umrühren die Reagensgläser 15 Minuten im Kühlschrank belassen.

Bei 3000 U/Minute wird die Mischung 15 Minuten lang zentrifugiert und das Ueberstehende mit dem Filter Schleicher und Schüll Nr. 589 abfiltriert,

Von seinem Trägerprotein entblößt, wird nun das Eisen zu seiner

Bestimmung durch das Photometer auf folgende Weise behandelt:

Vom klaren Filtrat werden 5.0 ml gewonnen und mit

1.0 ml o-Phenantrolin (4) ,

1.0 ml Hydrochinon (5)

und 3.0 ml Neutralisationspuffergemisch (6)

versetzt. Nach genau 10 Minuten wird die so behandelte Lösung in eine 2 ccm Kuvette umgefüllt und im Elko-Photometer mit dem Filter S 45 E gegen eine Blindlösung (Ansatz mit acqua bidest. statt Serum) gemessen.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel :

$\text{Extinction mal } 1510 \text{ mal } 4 = \text{GBK in } \%$

$\text{Extinction mal } 1510 = \text{Serumeisen in } \% :$

#### D. Untersuchungen und Ergebnisse

Untersucht wurden bei 50 Patienten mit symptomatischer Polyglobulie das gebundene Serumeisen, die GBK und LBK des Serums sowie die Wasserstoffionenkonzentration des venösen Blutes. Eine Zusammenstellung der einzelnen Ergebnisse zeigt Tabelle 1 .

Es galt festzustellen, ob die GBK, die LBK und das Serumeisen besondere Beziehungen zur ansteigenden Zahl der Erythrocyten und zum ph des Blutes aufweisen. Aus diesem Grunde wurden in Tabelle 2 die Fälle nach steigenden Erythrocytenzahlen, in Tabelle 3 nach steigendem ph geordnet.

Bei Durchsicht der Tabelle 2 ist zu erkennen, daß sich zwischen der ansteigenden Zahl der Erythrocyten und den anderen aufgezeigten Werten keine gesetzmäßigen Beziehungen ergeben.

Die Wasserstoffionenkonzentration, deren Mittelwert bei 7.31 liegt, zeigt dabei nur unerhebliche Schwankungen, während vor allem die LBK und die GBK recht beträchtliche Größenunterschiede aufweisen, die gleichermaßen in niederen und höheren Erythrocytenbereichen zu finden sind.

Desgleichen spiegelt sich ein negatives Ergebnis in Tabelle 3 wieder. Das Serumeisen, die LBK und die GBK stehen in keinem signifikanten Verhältnis zu den ansteigenden ph-Werten.

Tabelle 1

| Fall<br>No. | Alter | Erythr.<br>Mill./<br>cmm | ph   | Plasma-<br>Fe in % | LBK<br>in % | GBK<br>in % | Diagnose |
|-------------|-------|--------------------------|------|--------------------|-------------|-------------|----------|
| 1 männl.    | 35    | 5,90                     | 7,38 | 133                | 259         | 392         | 5        |
| 2 "         | 62    | 5,51                     | 7,38 | 149                | 235         | 384         | 1        |
| 3 "         | 60    | 5,10                     | 7,32 | 154                | 168         | 322         | 1        |
| 4 "         | 49    | 5,25                     | 7,35 | 104                | 256         | 360         | 4        |
| 5 "         | 65    | 5,66                     | 7,34 | 106                | 254         | 360         | 2        |
| 6 "         | 62    | 5,84                     | 7,32 | 68                 | 268         | 336         | 2        |
| 7 "         | 53    | 5,21                     | 7,32 | 127                | 329         | 456         | 3        |
| 8 "         | 47    | 5,26                     | 7,36 | 153                | 183         | 336         | 1,2      |
| 9 "         | 51    | 5,41                     | 7,40 | 86                 | 202         | 288         | 3        |
| 10 "        | 58    | 5,0                      | 7,41 | 140                | 180         | 320         | 1        |
| 11 "        | 33    | 5,30                     | 7,35 | 151                | 249         | 400         | 1,9      |
| 12 "        | 40    | 5,55                     | 7,32 | 125                | 231         | 356         | 1        |
| 13 weibl.   | 74    | 5,30                     | 7,38 | 98                 | 150         | 248         | 1        |
| 14 "        | 55    | 5,19                     | 7,34 | 97                 | 243         | 340         | 1        |
| 15 männl.   | 79    | 5,62                     | 7,30 | 51                 | 245         | 296         | 1,2      |
| 16 "        | 51    | 5,19                     | 7,35 | 62                 | 390         | 452         | 1,2      |
| 17 "        | 52    | 6,39                     | 7,20 | 65                 | 327         | 392         | 1,2      |
| 18 "        | 36    | 5,34                     | 7,24 | 144                | 256         | 400         | 5        |
| 19 "        | 48    | 5,88                     | 7,31 | 181                | 140         | 321         | 2        |
| 20 weibl.   | 47    | 5,0                      | 7,30 | 94                 | 150         | 244         | 1,2,9    |
| 21 "        | 68    | 5,30                     | 7,38 | 124                | 172         | 296         | 1,2,3    |
| 22 männl.   | 61    | 6,58                     | 7,28 | 163                | 157         | 320         | 1        |
| 23 "        | 61    | 5,10                     | 7,41 | 71                 | 201         | 272         | 2        |
| 24 "        | 63    | 5,40                     | 7,36 | 48                 | 200         | 248         | 1        |
| 25 "        | 68    | 5,48                     | 7,32 | 128                | 200         | 328         | 1        |
| 26 weibl.   | 68    | 5,60                     | 7,27 | 122                | 198         | 320         | 1,2      |
| 27 "        | 35    | 5,41                     | 7,34 | 100                | 240         | 340         | 2        |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Fall No.             | Alter | Erythr.<br>Mill./<br>cmm | ph   | Plasma-<br>Fe in % | LBK<br>in % | GBK<br>in % | Diagnose |
|----------------------|-------|--------------------------|------|--------------------|-------------|-------------|----------|
| 28 männl.            | 61    | 5,29                     | 7,15 | 134                | 206         | 340         | 1        |
| 29 "                 | 60    | 5,63                     | 7,32 | 69                 | 295         | 364         | 3        |
| 30 "                 | 62    | 5,26                     | 7,22 | 128                | 200         | 328         | 2,9      |
| 31 "                 | 50    | 5,52                     | 7,28 | 130                | 198         | 328         | 8        |
| 32 weibl.            | 55    | 5,17                     | 7,18 | 119                | 189         | 308         | 1        |
| 33 "                 | 49    | 5,28                     | 7,36 | 60                 | 236         | 296         | 2        |
| 34 männl.            | 40    | 5,87                     | 7,30 | 121                | 279         | 400         | 7        |
| 35 "                 | 73    | 5,28                     | 7,32 | 106                | 222         | 328         | 2        |
| 36 "                 | 28    | 5,58                     | 7,23 | 151                | 157         | 308         | 4,9      |
| 37 "                 | 18    | 5,79                     | 7,33 | 133                | 199         | 332         | 6        |
| 38 "                 | 59    | 5,16                     | 7,23 | 94                 | 322         | 416         | 3        |
| 39 "                 | 48    | 5,73                     | 7,21 | 104                | 288         | 392         | 5        |
| 40 "                 | 63    | 5,28                     | 7,30 | 107                | 281         | 388         | 2        |
| 41 "                 | 74    | 5,71                     | 7,30 | 136                | 164         | 300         | 2        |
| 42 "                 | 50    | 5,23                     | 7,30 | 85                 | 259         | 344         | 1        |
| 43 "                 | 55    | 5,13                     | 7,31 | 213                | 39          | 252         | 2,4,9    |
| 44 "                 | 68    | 5,57                     | 7,28 | 127                | 201         | 328         | 1,9      |
| 45 "                 | 55    | 5,94                     | 7,41 | 69                 | 227         | 296         | 4        |
| 46 "                 | 64    | 5,14                     | 7,20 | 122                | 210         | 332         | 1        |
| 47 "                 | 63    | 5,18                     | 7,18 | 122                | 246         | 368         | 2        |
| 48 "                 | 57    | 5,48                     | 7,40 | 44                 | 228         | 272         | 6        |
| 49 "                 | 81    | 5,41                     | 7,37 | 51                 | 185         | 236         | 2        |
| 50 "                 | 25    | 5,23                     | 7,24 | 57                 | 263         | 320         | 1        |
| Durchschnittswerte : |       |                          | 7,31 | 111                | 225         | 336         |          |

Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse von 50 Patienten mit symptomatischer Polyglobulie.

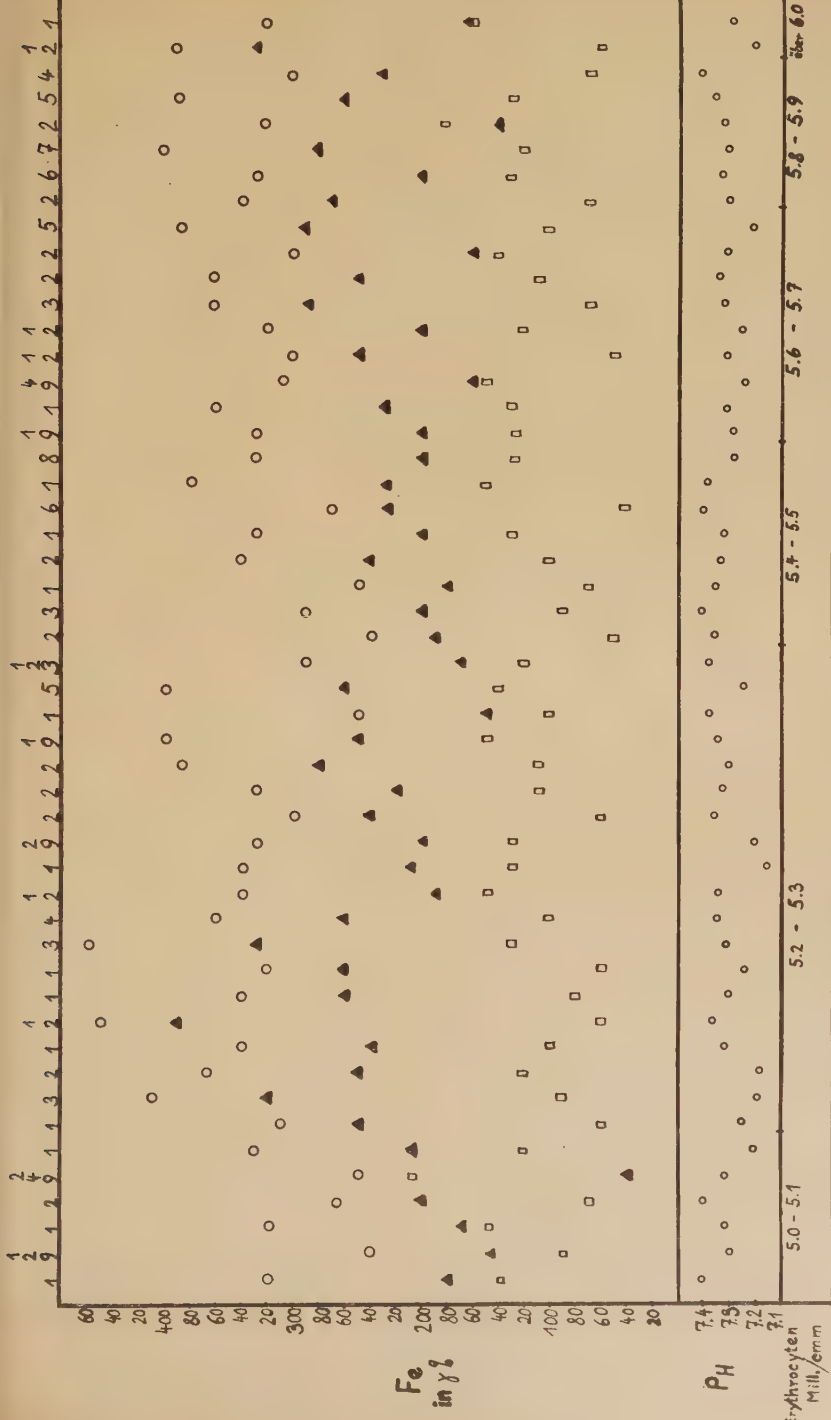


Tabelle 2: Beziehungen zwischen ansteigender Zahl der Erythrocyten, dem ph des Blutes, dem Serum-eisen (□), der latenten Eisenbindungskapazität (▲) und der Gesamt-eisenbindungskapazität (O). Die am oberen Rand der Tabelle aufgezählten Zahlen stellen die Diagnosen der einzelnen Patienten dar. (Siehe Seite 9).

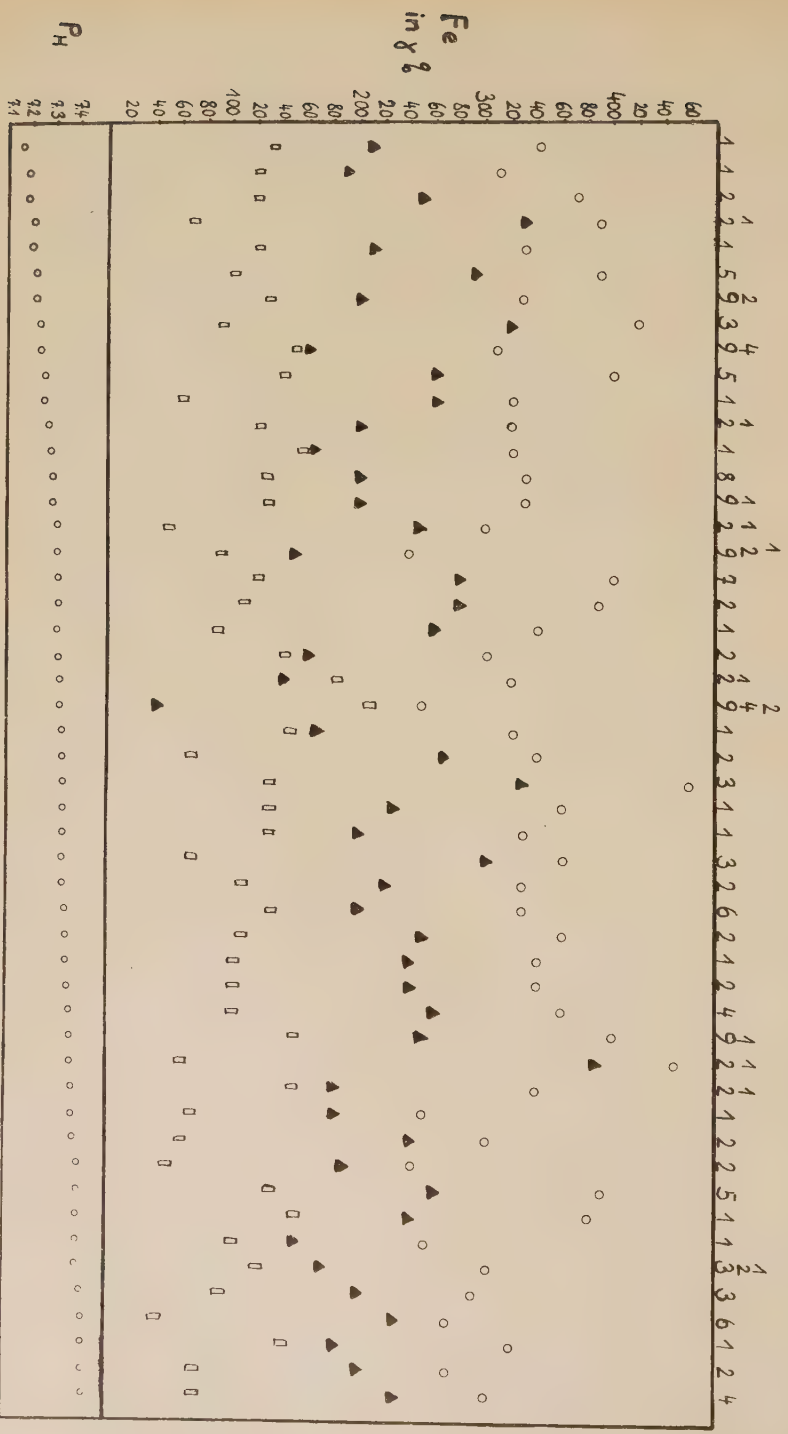


Tabelle 3: Beziehungen zwischen ansteigenden pH-Werten, dem Serum Eisen ( $\square$ ), der latentesten Eisenbindungs-  
kapazität ( $\blacktriangle$ ) und der Gesamteisenbindungskapazität ( $\circ$ ).

Im folgenden sollen nun die in Tabelle 2 bzw. Tabelle 3 aufgezeichneten Eisenwerte unabhängig voneinander einer Betrachtung unterzogen werden.

Das Serumeisen bietet keine besonderen Veränderungen. Der Mittelwert liegt mit 111% im Normalbereich. Patienten mit einem niedrigen Serumeisenwert waren meist zugleich Träger von Infektionen. Ein mit 210% hoher Eisenwert bei einem Hepatitis-Patienten ist durch die Leberparenchymerkrankung erklärbar.

Die latente Eisenbindungskapazität (LBK) stellt nur eine rechnerische Größe dar; sie ist abhängig vom tatsächlichen Serumeisenspiegel und von der GBK, die ja letztlich eine Funktion des Trägerglobulins darstellt. Aus diesem Grunde kann man hinsichtlich der LBK keine spezifischen Regulationsabläufe erwarten, es genügt daher die Untersuchungswerte der GBK zu besprechen.

Der Mittelwert der Gesamteisenbindungskapazität beträgt 336%.

Die nach der Formel

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum p \cdot a^2}{n}};$$

berechnete Hauptabweichung ergibt den Wert  $\pm 56$ . Dabei ist

p= die Häufigkeit einer bestimmten Variante,

a= die Abweichung vom Mittelwert und

n= die Anzahl der Varianten.

Trotz der Polyglobulie findet sich bei 7 Patienten ein GBK-Wert, der noch unter die Hauptabweichung zu liegen kommt.

Als Ursache dieser niedrigen GBK beobachtet man bei 3 Kranken (Fälle Nr. 23:Herzinfarkt, 24:Pneumonie, 48:Meningitis), die normale oder erhöhte LBK-Werte zeigen, einen ausgesprochen niedrigen Serumeisenwert ( 44%; 48%; 71%;). Bei einem anderen Patienten (Fall Nr. 43:Hepatitis) besteht ein Serum-

eisenwert von 213%, das Trägerglobulin ist in diesem Fall hinreichend mit Eisen gesättigt. Eine Patientin (Fall Nr. 20) leidet an einer Lebercirrhose; das geringe Trägerglobulin ist hier auf eine mangelnde Proteinsynthese zurückzuführen. Schließlich fallen 2 Kranke (Fälle Nr. 13;Tbc, 49;Arteriosklerose),die mit ihrer GBK unter der errechneten Hauptabweichung liegen, infolge ihres hohen Alters(74 und 81 Jahre) in eine Gruppe von Patienten, die noch besprochen werden soll.

Will man die Werte der GBK im Bereiche des Mittelwertes noch mehr einschränken, so ist es erforderlich den mittleren Fehler des Mittelwertes zu errechnen.

Nach der Formel

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} ;$$

ergibt sich für  $m = \pm 8$ . Dreifach m ist dann gleich  $\pm 24$ .

Nach dieser Berechnung liegen 23 Patienten im Bereich des dreifachen mittleren Fehlers des Mittelwertes. Rein formelmäßig erstreckt sich zwar dieser Bereich von 312 bis 360%, beginnt aber praktisch erst bei 320%, da in der vorliegenden Zusammenstellung der nächst niedrigere Wert 308% beträgt. Die durchschnittlichen GBK-Werte für Normalfälle liegen zwischen 310 und 320%. Somit beginnt der Bereich des dreifachen mittleren Fehlers des Mittelwertes an der oberen Grenze der Norm.

Unter dem Wert des dreifachen mittleren Fehlers befinden sich insgesamt 15 Patienten. Es kommen also zu den 7 Kranken,deren GBK-Werte unter der Hauptabweichung lagen und schon erörtert wurden, noch weitere 8 hinzu. Von den letzteren fallen 3 Patienten (Fälle Nr. 15;Myog.Herzinsuff.+ Emphysem, 21;Angiospast. Insult + chron.Stauung im kl.Kreislauf + Myocardherz, 41;Arteriosklerose) durch ihr hohes Lebensalter auf (zwischen 68 und 79 Jahren).

Drei weitere Kranke (Fälle Nr. 9: Angiospast. Insult, 33: Mitralvitium, 45: Ulcus ventriculi) zeigen bei erniedrigtem Fe-Spiegel gegenüber der Norm erhöhte LBK-Werte. Eine Patientin (Fall Nr. 32: Pneumonie) weist trotz bestehender Infektion, die u.a. durch einen hohen Cu-Spiegel gekennzeichnet ist, einen mit 119% zumindest für eine Frau erhöhten Serumeisenwert auf. Schließlich findet man bei dieser Gruppe von Patienten wieder einen Hepatitis-Kranken (Fall Nr. 36) mit geringer LBK aber hohem Serumeisen (151%).

Eine Erklärung über das Verhalten der GBK bei diesen 15 Patienten wird im Rahmen der Diskussion gegeben werden.

Ueber dem dreifachen mittleren Fehler liegen die GBK-Werte von 12 Patienten (Fälle Nr. 1, 2, 7, 11, 16, 17, 18, 34, 38, 39, 40, 47). Als Diagnosen wurden abgesehen von einer Haemochromatose und zwei vegetativen Dystonien hauptsächlich Herz- und Lungenleiden festgestellt. Das Serumeisen ist in zwei Fällen mit 60% erniedrigt, bei den anderen Kranken befindet es sich im Normalbereich oder zeigt sich geringfügig erhöht. Das Alter dieser Patienten schwankt zwischen 33 und 62 Jahren.

Da das Alter der Patienten in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zu spielen scheint, sollen sämtliche GBK-Werte in Hinblick auf das Lebensalter der Probanden geordnet werden. Dabei ist folgendes Verhalten zu erkennen (siehe Tabelle 4): Die Maxima der GBK liegen in den Jahren 30 bis 39. Im Zeitraum von 40 bis 59 Jahren ist eine gewisse Erhöhung gegenüber dem errechneten Mittelwert von 336% zu vermerken, während zwischen 60 und 69 Jahren eine geringfügige Herabsetzung eintritt. Unterteilt man das 7. Jahrzehnt, so finden sich in den

Jahren 60 bis 65 bei 13 Patienten eine durchschnittliche GBK von 335%, während in den Jahren 66 bis 69 bei 4 Patienten die GBK nur einen Durchschnittswert von 315% erreicht.

Tabelle 4

| Alter   | Serum-Fe in % | GBK in % | Anzahl der Fälle |
|---------|---------------|----------|------------------|
| 18      | 133           | 332      | 1                |
| 20 - 29 | 104           | 314      | 2                |
| 30 - 39 | 132           | 383      | 4                |
| 40 - 49 | 118           | 337      | 8                |
| 50 - 59 | 104           | 343      | 13               |
| 60 - 69 | 114           | 330      | 17               |
| 70 - 79 | 98            | 293      | 4                |
| 81      | 51            | 236      | 1                |

Serumeisen und GBK in den verschiedenen Lebensaltern.

Tabelle 5

| Alter   | Serum-Fe in % | GBK in % | Anzahl der Fälle |
|---------|---------------|----------|------------------|
| 10 - 19 | 104           | 328      | 10               |
| 20 - 29 | 125           | 330      | 15               |
| 30 - 39 | 128           | 328      | 14               |
| 40 - 49 | 118           | 304      | 13               |
| 50 - 59 | 100           | 292      | 13               |
| 60 - 69 | 90            | 290      | 10               |
| 70 - 79 | 80            | 281      | 11               |

Altersabhängigkeit der GBK und des Serumeisens. — Nach Rechenberger

Eine deutliche Abnahme ist in den Jahren 70 bis 79 mit dem durchschnittlichen GBK-Wert von 293% zu beobachten. Mit 236%

ist die GBK bei dem 81 jährigen Patienten schließlich erheblich herabgesunken. Zum Vergleich wird die Tabelle 5 nach Rechenberger, die sich aus Normalfällen aufbaut, angeführt. Aus der Tabelle von Rechenberger wurden nur die männlichen Fälle berücksichtigt, da auch die eigenen Untersuchungen keine Geschlechtsunterschiede feststellen ließen.

Schließlich wurden bei 6 Patienten mit einer symptomatischen Polyglobulie die Morgen- und Abendwerte von gebundenem Serumeisen und der Gesamteisenbindungskapazität bestimmt (siehe Tabelle 6 ).

Tabelle 6

| Fall<br>No.          | Alter | Erythr.<br>Mill./<br>cmm | Serumeisen |                | GBK  |                |
|----------------------|-------|--------------------------|------------|----------------|------|----------------|
|                      |       |                          | früh       | in %<br>abends | früh | in %<br>abends |
| 1                    | 55    | 5.13                     | 202        | 226            | 284  | 302            |
| 2                    | 68    | 5.04                     | 98         | 105            | 376  | 240            |
| 3                    | 25    | 5.23                     | 57         | 90             | 320  | 360            |
| 4                    | 61    | 5.61                     | 183        | 143            | 400  | 362            |
| 5                    | 55    | 5.94                     | 88         | 86             | 356  | 342            |
| 6                    | 65    | 5.57                     | 65         | 68             | 356  | 302            |
| Durchschnittswerte : |       |                          | 115        | 117            | 348  | 318            |

Morgen- und Abendwerte von Serumeisen und GBK bei 6 Patienten mit symptomatischer Polyglobulie.

Im Durchschnitt ergibt sich bei diesen Untersuchungen hinsichtlich der Abendwerte eine geringfügige Erhöhung des Serumeisens um 2% und eine deutliche Abnahme der GBK um 30%. Nur bei einem Patienten ist eine Abnahme des Serumeisens von 40% gegenüber dem Morgenwert zu beobachten, bei einem anderen eine Zunahme der GBK um 40% am Abend.

## E. Diskussion und Besprechung der Ergebnisse

Die im vorausgehenden Abschnitt angeführten Untersuchungsergebnisse lassen deutlich zwei prinzipielle Funktionszustände erkennen, nämlich den normalen Serumeisenspiegel und die im Durchschnitt erhöhte Gesamteisenbindungskapazität.

Zunächst muß jedoch erörtert werden, ob die GBK mit dem Durchschnittswert von 336% tatsächlich eine Erhöhung gegenüber dem Normalwert darstellt. Rechenberger gibt für Normalfälle einen Durchschnittswert von 309%, Laurell einen solchen von 315% an.

Nun liegen bei der Betrachtung des mittleren Fehlers des Mittelwertes 15 Patienten mit ihrer GBK unter 3m. Wie bereits ausgeführt wurde, handelt es sich bei diesem Krankenkreis um alle Individuen, deren GBK den Wert von 320% unterschreitet. Es erhebt sich nun die Frage, warum diese 15 Patienten nicht mit einer erhöhten GBK wie die Mehrzahl der Kranken reagieren, denn bei allen Probanden ist ja die gesteigerte Erythropoese ein gemeinsames Zeichen.

Als Ursache der niedrigen GBK wird bei 6 Patienten eine mangelnde Proteinsynthese der Leber gefunden; es kann das für die symptomatische Polyglobulie erforderliche Trägerglobulin nicht bereitgestellt werden. Bei 5 dieser Probanden (Fälle Nr. 13: Tbc, 15: Emphysem, 21: Angiospast. Insult, 41: Arteriosklerose, 49: Arteriosklerose) ist das hohe Alter, das zwischen 68 und 81 Jahren schwankt, der Grund für die mangelnde Proteinsynthese, bei einer 47-jährigen Patientin (Fall Nr. 20) eine Lebercirrhose.

Weitere 6 Patienten (Fälle Nr. 9, 23, 24, 33, 45, 48) mit geringer GBK bieten normale oder erhöhte Werte der latenten

Eisenbindungskapazität bei erniedrigtem Serumeisenspiegel. Der Organismus ist also trotz des Eisenmangels in der Lage und vor allen Dingen bestrebt, die notwendige Polyglobulie aufrecht zu erhalten. Als Ursache des niedrigen Serumeisenspiegels wurden entweder ein Infekt(Nr. 48;Meningitis, Nr. 24 und 33;Pneumonie) oder eine Magen-Darmblutung (Fall Nr. 45) festgestellt.

Eine interessante Ausnahme bildet eine weitere Patientin(Fall Nr. 32;Pneumonie), die trotz eines Infektes - es konnte u.a. ein hoher Cu-Spiegel von 200% festgestellt werden - einen für eine Frau sogar erhöhten Serumeisenwert von 119% aufwies. Die LBK war geringfügig erniedrigt. In diesem Falle hat also der Organismus den oben angeführten Ausgleichsmechanismus verwirklicht.

Schließlich fallen in die Gruppe der 15 Patienten noch 2 Kranke (Fälle Nr. 36 und 43) mit einer Hepatitis. Der durch die Hepatitis bedingte hohe Serumeisenspiegel dieser Kranken genügt vollauf, um das Bestreben des Organismus, die Polyglobulie zu sichern, befriedigen zu können.

Nach diesen Ausführungen wird es verständlich, daß diese 15 Patienten nicht wie die anderen Probanden mit einer erhöhten Gesamtbindungskapazität reagieren können. Scheidet man aber diese 15 Kranken von der Gesamtzahl der Fälle aus, so ergibt sich eine durchschnittliche GBK von 358%, damit aber eine eindeutige Erhöhung dieses Wertes.

Bei Berücksichtigung der Gesamtzahl der Patienten liegen somit 35 Patienten, insgesamt 70%, mit ihrer Gesamteisenbindungskapazität oberhalb des Normwertes von 320%.

Aus der vergleichenden Betrachtung der Tabellen 4 und 5 wird

der Eindruck bestätigt, daß bei der symptomatischen Polyglobulie eine erhöhte GBK die Regel ist.

Besonders im 4. bis 6. , aber auch noch im 7. Jahrzehnt ist im eigenen Krankengut eine deutliche Erhöhung der GBK gegenüber den von Rechenberger für Normalfälle aufgezeigten Werte zu erkennen. Erst im 8. Jahrzehnt zeichnen sich in beiden Tabellen etwa die gleichen Werte ab.

Somit lassen sich folgende Gesetzmäßigkeiten herausstellen:

Der mit 336% errechnete Durchschnittswert der GBK stellt zunächst gegenüber den Normalwerten von 309 bzw. 315% eine nicht sehr bedeutende Erhöhung dar. 15 Patienten, deren GBK unter 320% lag, wurden einer besonderen Erörterung unterzogen. Es stellte sich heraus, daß diese 15 Kranken wegen zusätzlicher Faktoren nicht mit einer erhöhten GBK reagieren konnten. Sie wurden deshalb von der Gesamtzahl der Fälle ausgeschieden. Der sich nun ergebende Durchschnittswert der GBK war mit 358% aber eindeutig erhöht. Diese deutliche Erhöhung der GBK im Rahmen der symptomatischen Polyglobulie, die erst Mitte des 7. Jahrzehnts eine Senkung erfährt, ergibt sich auch beim Vergleich der Tabellen 4 und 5.

Nach Abschluß dieser Arbeit wurde dem Verfasser die Veröffentlichung von J.K. Colehour, H. Borsook und A. Graybiel bekannt, die sich mit dem Einfluß der Hypoxie auf das Serumeisen und die GBK des Serums bei Ratten befaßt. Die Untersucher fanden während der künstlichen Hypoxie eine Erhöhung der GBK und einen Abfall des Serumeisens. Diese Untersuchungen bestätigen die eigenen Ergebnisse hinsichtlich der erhöhten GBK. Der durch die akute Hypoxie bedingte Abfall des Serumeisens war im eigenen Krankengut nicht festzustellen. Der chronische Sauerstoffmangel der untersuchten Patienten läßt dem Serumeisenspiegel genügend

Zeit, sich anzupassen.

Nach diesen Feststellungen erhebt sich die Frage, welche Bedeutung der erhöhten GBK und dem im Normalbereich liegenden Serumeisen im Rahmen einer symptomatischen Polyglobulie zukommt.

Lawrence, Elmlinger und Fulton fanden bei ihren Untersuchungen über die Polycythaemia vera und die symptomatische Polyglobulie einen im Durchschnitt leicht erhöhten Serumeisenwert sowie einen beschleunigten Serumeisenumsatz, der nach  $O_2$ -Zufuhr bei der symptomatischen Polyglobulie herabgemindert werden konnte. Nun ist bekannt, daß das Eisen, welches seine Verwendung im Blutaufbau findet, den Weg Leber - Knochenmark - Erythrocyten - Milz - Leber nimmt und somit einen geschlossenen Kreislauf durchwandert. Bei gesteigerter Erythropoese wird vom Knochenmark mehr Eisen verlangt. Da aber in diesem Falle auch die Erythrocytenmauserung stärker als normalerweise abläuft, wird bei einer sich manifestierenden symptomatischen Polyglobulie kein zusätzliches Eisen aus den Depots zugeführt werden müssen. Die fehlende Erhöhung des Serumeisenspiegels bei gesteigertem Blutumbau, macht die Annahme nicht zuletzt auf Grund der eigenen Untersuchungen zwingend, daß der Umsatz, das "turnover" des Serumeisens wesentlich gesteigert ist. Das erhöhte turnover vermag zwar den Eisenbedarf des Knochenmarks zu befriedigen, stellt aber letzten Endes eine Erfordernisreaktion dar. Ein gesteigerter Eisentransport bedarf theoretisch einer Vermehrung des Trärglobulins. Diese Situation läge in Form der nicht besetzten latenten Bindungskapazität vor. Der Organismus belastet diese Möglichkeit des Ausgleiches jedoch nicht. Man erkennt daher das Bestreben, die auch im Normalfall vor-

handene Reserve der LBK nicht nur aufrecht zu erhalten sondern noch zu erhöhen. (Dieses Bestreben findet sich ebenfalls bei der therapeutischen Applikation intramuskulärer Eisendepots).

Diese Anschauung erfährt durch die getrennte Untersuchung des Morgen- und Abendwertes des Serumeisens und der GBK bei 6 Patienten mit symptomatischer Polyglobulie eine weitere Bestätigung. Am Morgen finden sich bei diesen Probanden die gleichen Verhältnisse, wie bei den 50, zu gleichem Zeitpunkt untersuchten Kranken, nämlich ein normaler Serumeisenspiegel und die erhöhte GBK. Am Abend wird beim Gesunden ein physiologischer Abfall des Serumeisens um durchschnittlich 36% beobachtet. Dieser Abfall konnte bei den 6 Patienten mit symptomatischer Polyglobulie nicht festgestellt werden, die Morgen- und Abendwerte des Serumeisens entsprechen einander, während hingegen die GBK mehr in den Normalbereich absinkt, Nach den Ueberlegungen, die über die GBK und das "turnover" angestellt wurden, dürfte dieser Unterschied in der Eisenregulation besagen, daß die Geschwindigkeit des Eisenumsatzes abends vermindert ist. Man kann weiter postulieren, daß der erhöhte Sauerstoffbedarf als Ursache der symptomatischen Polyglobulie durch den Wegfall der Tagesbelastungen nicht mehr vorliegt. Die Erythropoeseaktivität läßt nach, das im Ueber-schuß vorhandene Trägeryglobulin ist nicht mehr erforderlich. Trotzdem scheint aber bei dieser Krankheitsgruppe von den Bedarfstellen am Abend mehr Eisen als bei normaler Erythropoese verlangt zu werden. Der noch dem Morgenwert angegliche Serumeisenspiegel reicht aber aus, um die Bedürfnisse des Knochenmarks zu befriedigen.

Das Fehlen einer gesetzmäßigen Beziehung zwischen ansteigenden Erythrocytenzahlen und den verschiedenen Eisengrößen bedarf einer besonderen Erklärung:

In niederen wie in höheren Erythrocytenbereichen finden sich beträchtliche Schwankungen der LBK und der GBK. Wenn auch im Ganzen betrachtet die gesteigerte Erythropoese eine erhöhte Bindungskapazität im Gefolge hat und man annehmen sollte, daß das Trägerglobulin umso höher liegt, je ausgeprägter eine Polyglobulie ist, so gelten für den einzelnen Patienten mit den sehr variierenden Krankheitsfaktoren eigene Gesetze. Die Krankheitsgruppen, die nicht in sich geschlossen, sondern auch noch in Mischformen auftreten, unterliegen verschiedenen Funktionskonstellationen (Kautzsch) und lassen sich aus diesem Grunde nicht in ein Schema in Bezug auf das klinische Symptom der Polyglobulie einordnen.

Der Einbeziehung der Wasserstoffionenkonzentration des venösen Blutes in die Untersuchungen ging folgende Ueberlegung voraus: Laurell fand bei Untersuchungen "in vitro", daß der Eisenproteinkomplex bei einem ph von 7.2 und mehr am stabilsten ist, während bei einem ph von 4 eine vollkommene Dissoziation stattfindet. Man hätte somit erwarten können, daß auch "in vivo" bei einem niedrigen Serumeisenspiegel und erhöhter LBK die Wasserstoffionenkonzentration im sauren und umgekehrt bei hohem Serumeisenwert im alkalischen Bereiche liege. Im ersteren Falle würde die Affinität des Eisenions zum Transportprotein steigen, das Eisen aus den Depots Bereitschaft zum Abwandern zeigen, im anderen Falle würde das Gefälle im umgekehrten Sinne verlaufen. Nun sind aber die Schwankungen des ph - auch in den eigenen Untersuchungen - so gering, daß andere Verhält -

nisse gegenüber den Versuchen "in vitro" vorliegen müssen. Es ist nach allgemeinen Stoffwechseluntersuchungen bekannt, daß ph-Verschiebungen vorwiegend innerhalb der Zelle stattfinden und hier ein Regulationsgefälle gegenüber dem weitgehend konstanten ph-Spiegel des Transportorgans geschaffen wird, so daß das Eisenion entweder abwandert oder gespeichert wird.

## F. Zusammenfassung

Zur Beurteilung von Beziehungen zwischen der symptomatischen Polyglobulie und dem Eisenstoffwechsel wurden bei 50 Patienten das gebundene Serumeisen, die Gesamteisenbindungskapazität ( GBK ) und die Wasserstoffionenkonzentration des venösen Blutes untersucht. Die Bestimmung der GBK erfolgte zunächst nach der Methode von Laurell und wurde dann nach der Heilmeyer - Plötner'schen Methode fortgeführt, die auch zur Bestimmung des Serumeisens diente. Die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes wurde mit einer an ein ph-Meter angeschlossenen Blutglas-elektrode bestimmt.

Die Eisenwerte und das ph wurden zur ansteigenden Zahl der Erythrocyten in Beziehung gesetzt. Dabei waren sowohl in den niederen wie auch in den höheren Erythrocytenbereichen erhebliche Schwankungen der GBK festzustellen. Das ph zeigte nur unerhebliche Abweichungen von seinem Mittelwert, der bei 7.31 lag. Gesetzmäßige Beziehungen zwischen ansteigendem ph und den Eisenwerten bestanden nicht.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit symptomatischer Polyglobulie wurde ein normales Serumeisen und eine GBK gefunden, deren Gesamtmittelwert unter Berücksichtigung aller 50 Patienten 336% betrug. 15 Probanden mit GBK-Werten unter 320% waren infolge ihrer besonderen Funktionskonstellation nicht in der Lage, auf die gesteigerte Erythropoese mit einer erhöhten GBK zu antworten. Bei Eliminierung dieser 15 Kranken von der Gesamtzahl ergab sich eine im Durchschnitt eindeutig erhöhte GBK von 358%. Bei dem Vergleich der Lebensalter der Patienten zeigte sich bis zur Mitte des 7. Jahrzehnts eine Erhöhung der GBK gegenüber den von Rechenberger für den gleichen Zeitraum

errechneten Normwerte. Erst gegen Ende des 7. , ausgesprochener im 8. Jahrzehnt war ein Absinken der erhöhten GBK-Werte in den Normalbereich zu vermerken.

In einer besonders vorgenommenen Untersuchung der Morgen- und Abendwerte des Serumeisens und der GBK bei 6 Patienten mit symptomatischer Polyglobulie wurden hinsichtlich der Morgenwerte die gleichen Verhältnisse, wie bei den 50, ebenfalls am Morgen untersuchten Patienten beobachtet. Es ergab sich ein normaler Serumeisenspiegel und eine erhöhte GBK. Dahingegen wurde abends kein Absinken des Serumeisens, wie dies normalerweise der Fall ist, festgestellt. Jedoch fiel die GBK in den Abendstunden in den Normalbereich ab.

Diese Ergebnisse führten zu folgender Feststellung:

Das Serumeisen ist bei der symptomatischen Polyglobulie nicht erhöht. Gegensätzliche Befunde von Lawrence konnten somit nicht bestätigt werden. Der vermehrte Eisenbedarf bei der symptomatischen Polyglobulie wird durch ein erhöhtes "turn-over" des Eisens gedeckt. Auf diese Erfordernisreaktion antwortet der Organismus mit einer Erhöhung der GBK, indem er genügend freies Trägerglobulin bereitstellt. Am Abend hat die Geschwindigkeit dieses turnover durch den Wegfall der Tagesbelastungen nachgelassen, die GBK wird nicht länger benötigt und sinkt ab. Die Tageskonstanz des Serumeisenspiegel befriedigt den zwar abends verminderten, jedoch immer noch über der Norm liegenden Eisenbedarf des Knochenmarks bei der symptomatischen Polyglobulie.

## G. Literatur-Verzeichnis

- C o h n , E.J. : Chem.physiolog.und immunolog. Eigenschaften und klin.Verwendung von Blutderivaten. Experientia(Basel) 3 , 125 (1947).
- C o l e h o u r , J.K. ,H. Borsook, A. Graybiel : Einfluß der Hypoxie auf Serumeisen und auf die unabgesättigte Eisenbindungskapazität des Serums bei der Ratte. Amer.J.Physiol 191(1957):113.
- G r a n i c k , S. : Funktions des Ferritins bei der Regulat. der Eisenresorption. J.of Biol.Chem.164(1946)
- H e i l m e y e r , L. ,R. Plötner : Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.Jena:Gustav Fischer 1937.
- H e i l m e y e r , L. : Der Eisenstoffwechsel,im Handbuch f. Allg. Path. Bd. IV/2.
- H e m m e l e r , G. : Die Tagesschwankungen des Serumeisens. Helvet.med.Acta 11 , 201 (1944).
- K a u t z s c h , E. : Funktionstypen des Eisenstoffwechsels. Aerztl. Forschung 1958 im Druck.
- L a w r e n c e , J.K. ,P.J. Elmlinger, G. Fulton : Eisenturn-over bei primärer u.sekundärer Polycythaemie. Cardiol.(Basel) 21, 337 (1952).
- L a u r e l l , C.B. : Studien über den Transport und den Stoffwechsel des Eisens im Körper. Acta physiol.scand.(Stockholm) 14 ,Suppl. 46(1947).
- L a u r e l l , C.B. , und B. Ingelmann : Das eisenbindende Protein des Schweineserums, Acta chem.scand. (Kopenhagen) 1 , 770 (1947).
- M o o r e , C.V. und Mitarbeiter : Studien über den Transport und Stoffwechsel des Eisens:IV.Beobachtung über die Eisenresorpt.im Magen-Darmtract. J.Clin.Invest. 18,417 (1952).
- P a t e r s o n , J.C.S. , D.Marrack, H.S. Wiggins : Tagesschwankungen des Serumeisens u.seine Bedeut. Clin. Sci. Path. 6 , 105 (1953).

- P a t e r s o n , J.C.S. ,D. Marrack, H.S. Wiggins : Tages-  
schwankungen des Serumeisens bei Störungen  
der Erythropoese. J.Clin.Path. 6,105(1953).
- R e c h e n b e r g e r , : Ueber die Eisenbindungskapazität  
im Blutserum in den versch.Lebensaltern.  
Z.Altersforschung 9 ,98 (1955).
- R e c h e n b e r g e r , : Ueber die Eisenbindungskapazität  
im Blutserum, Dtsch.Z. Verdg.-usw.Krh.  
16 , 155 - 169 (1956).
- S c h w a b , M. : Die methodischen Grundlagen der Blut-ph-  
Messung. Klin.Wochenschr. 8, 349(1958).
- T e p e , H.J. : Photometrische Analysen mit Photometer Elko.  
Ca rl Zeiss , Medizin 102 , Jan. 55.
- W u h r m a n n , F. , B. Jasinski : Untersuchungen über die  
Bindung des Eisens an das Serumglobulin  $\beta_2$   
mit Hilfe des Radioeisens  $Fe^{59}$  u. dessen klin.  
Bedeutung. Schweiz.Med.Wochen. 661-665(1953).

Herrn Professor Dr. med. A. Störmer  
und  
Herrn Oberarzt Dr. med. E. Kautzsch  
danke ich herzlich  
für Ratschläge und Unterstützungen,  
die sie mir bei dieser Arbeit gegeben haben.

## Lebenslauf

Ich, Lutz-Friedrich J a n i , wurde am 25. Januar 1935 in Dresden geboren, als Sohn des Präsidenten des Landesversorgungsamtes Bayern Dr. Günther J a n i und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Cramer.

Im Jahr 1944 zog unsere Familie nach Neukirchen im Landkreis Meißen. Von dort flüchteten wir im Mai 1945 nach Neubiberg bei München. 1950 siedelte unsere Familie nach München um.

Von 1941 - 1943 besuchte ich die Privatschule Müller-Gelinek in Dresden, in den Jahren 1944-1945 die Volksschule in Neukirchen. 1946 trat ich in die Maria-Theresia-Oberrealschule in München ein, wo ich 1954 die Reifeprüfung bestanden habe.

Im Wintersemester 1954/55 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München als Student der Medizin. Im Wintersemester 1956/57 beendete ich meine vor-klinische Zeit mit dem Physikum. Das erste klinische Semester absolvierte ich im Sommer 1957 an der Ludwig-Albert-Universität in Freiburg im Breisgau. Im Wintersemester 1957/58 kehrte ich wieder an die Münchener Universität zurück. Nach meinem 11. Semester meldete ich mich im März 1960 zum medizinischen Staatsexamen, welches im Juni 1960 mit der Note "sehr gut" bestanden habe.

Lutz-Friedrich J a n i

München-13

Heß-Str. 104/I



